

Innowacyjne technologie farmaceutyczne i ich wpływ na dostępność biologiczną kurkuminy po podaniu doustnym

Innovative pharmaceutical technologies and their impact on bioavailability of curcumin after oral administration

Summary

Curcumin, also known as diferuloylmethane, is a natural polyphenol obtained from *Curcuma longa*. This compound has a beneficial effect upon complaints such as stomach disorders. Curcumin is a yellow, crystalline and hydrophobic compound. The poor solubility of curcumin in water and, as a result, low absorption in the intestines are obstacles which significantly limit many benefits of its use. A few strategies have been described in the literature to improve the solubility and bioavailability of curcumin. The paper discusses different approaches to the problem.

Keywords: curcumin, solubility, bioavailability, stomach disorder, dyspepsia, *Curcuma longa*.

Słowa kluczowe: kurkumina, rozpuszczalność, biodostępność, problemy żołądkowe, dyspepsja, *Curcuma longa*.

**Dr n. farm. Malwina Lachowicz¹,
prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak²,
dr n. farm. Michał Kołodziejczyk¹**

**¹Zakład Technologii Postaci Leku
Katedra Farmacji Stosowanej UM w Łodzi
Kierownik Zakładu: dr n. farm. Michał Kołodziejczyk
²Zakład Farmacji Aptecznej
Katedra Farmacji Stosowanej UM w Łodzi
Kierownik Katedry i Zakładu:
prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak**

Kurkumina (1,7-bis-[-4-hydrokso-3-metoksyfenylo]hepta-1,6-dien-3,5-dion), określana również mianem diferulometanu, jest naturalnym polifenolem pozyskiwanym z kłączy ostryżu długiego (*Curcuma longa*).

Związek ten wykazuje korzystny wpływ w przypadku występowania takich schorzeń czy dolegliwości, jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niestrawność, problemy z wątrobą i wzdęcia (1,2).

Kurkumina cieszy się rosnącym zainteresowaniem i popularnością, jednak charakteryzuje ją niska rozpuszczalność w wodzie, co z kolei skutkuje niską biodostępnością i w znaczący sposób utrudnia efektywne wykorzystanie tej substancji w przemyśle (3,4). Ponadto kurkumina jest wrażliwa na światło, wysoką temperaturę oraz tlen. Postrzegana jest jako związek ogólnie bezpieczny, nawet

w przypadku stosowania jej w wysokich dawkach, co potwierdziły liczne badania przeprowadzone zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach (3,5,6).

European Medicines Agency (EMA) w 2018 r. przedstawiła kompleksowy raport dotyczący *Curcuma longa*. Kurkumina pozyskiwana z tego surowca od wielu lat jest z powodzeniem stosowana w celu łagodzenia dolegliwości o podłożu gastrycznym, takich jak m.in. problemy żołądkowe, dyspeptyczne, wątrobowe oraz z drogami żółciowymi. Preparaty ziołowe wykorzystujące suche ekstrakty *Curcuma longa* dostępne są na rynku już od ponad 30 lat w celu łagodzenia zaburzeń trawienia, uczucia pełności oraz spowolnionego procesu trawienia i uczucia wzdęcia (7).

Charakterystyka kurkuminy

Kurkumina jest związkiem krystalicznym, barwy żółto-pomarańczowej o charakterze hydrofobowym. Jest rozpuszczalna w zasadach oraz rozpuszczalnikach o wyjątkowo kwasowym charakterze, natomiast w wodzie jest praktycznie nierozpuszczalna (8). Charakteryzuje się słabym wchłanianiem, szybkim metabolizmem oraz szybkim procesem eliminacji. W *Curcuma longa*, oprócz kurkuminy, występują też inne związki, takie jak demetoksykurkumina i bisdemetoksykurkumina, zaliczane do grupy określanej mianem kurkuminoidów, jednak kurkumina występuje w zdecydowanej większości (4,6,8,9).

Kurkumina – problemowa substancja czynna podczas przygotowywania formułacji farmaceutycznych

Z powodu niskiej absorpcji kurkuminy jej właściwości nie są w pełni wykorzystywane. Słaba rozpuszczalność w wodzie i w efekcie słabe wchłanianie w jelitach stanowią przeszkodę, która w znaczący sposób wpływa na ograniczenie możliwości korzystania z wielu zalet wynikających z jej stosowania. Ponadto badania farmakokinetyczne wskazują na szybki metabolizm oraz szybki proces eliminacji kurkuminy. Większość dawki przyjęta drogą doustną jest usuwana z organizmu wraz z kałem w postaci niezmetabolizowanej. Natomiast kurkumina, która ulegnie wchłonięciu oraz jej metabolity są przekształcane do związków rozpuszczalnych w wodzie (glukuronidy, siarczany). Kurkumina poprzez redukcję i szlak zależny od NADPH (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy) jest przekształcana do di- oraz tetrahydrokurkuminy (7,11).

Dodatkowe utrudnienie może stanowić również fakt, że okres półtrwania kurkuminy wynosi 10 min w buforze fosforanowym przy pH 7,4, a w roztworach o właściwościach alkalicznych charakteryzuje się brakiem stabilności. Z uwagi na wymienione właściwości i cechy przygotowanie preparatu zawierającego w swoim składzie kurkuminę, którego przyjęcie zapewniałoby osiągnięcie jej wysokiego stężenia w osoczu krwi, stanowi wciąż wyzwanie (7).

Na przestrzeni kilku ostatnich lat podejmowano wiele prób mających na celu osiągnięcie wyższej biodostępności kurkuminy poprzez poprawę jej rozpuszczalności w wodzie. Jej wyższe stężenia w osoczu przełożą się na uzyskanie bardziej satysfakcjonujących efektów terapeutycznych, co może skutkować przyjmowaniem niższej dawki preparatu bądź stosowaniem go z mniejszą częstotliwością – z pewnością przełożyłoby się to na lepszy *compliance* pacjenta (7).

Metody mające na celu poprawę biodostępności kurkuminy

Dotychczas w literaturze opisano kilka strategii mających na celu poprawę rozpuszczalności i w następstwie biodostępności kurkuminy. W bazach danych, m.in. ClinicalTrials, przedstawionych jest wiele badań klinicznych z wykorzystaniem kurkuminy mających na celu poprawę jej biodostępności (12,13). Z kolei rozwiązania technologiczne dostępne w literaturze dotyczyły m.in.: kompleksów fitosomowych kurkumina-fosfatydylocholina z lecytyną sojową oraz celulozą mikrokrystaliczną – produkt rynkowy Meriva®(14), zastosowania procesu micelizacji z wykorzystaniem kurkuminy – produkt rynkowy NovaSol® (15), formułacji kurkuminy z olejkami eterycznymi kłącza kurkumy – produkt rynkowy Biocurcumax™ (16), wykorzystania metody opierającej się na wykorzystaniu γ -cyklodekstryny – produkt rynkowy Cavacurmin® (11) oraz przygotowania wysoce chłonnej kurkuminy zdyspergowanej w koloidalnych nanocząstkach – produkt rynkowy Theracurmin™ (17). W preparacie Arantal® zastosowano opatentowaną technologię micelarną solubilizacji kurkuminy z udziałem Polisorbatu 80. Jej efektem są 200-nm klasyczne micelle zawierające kurkuminę (18). W dalszej części artykułu zastosowano skróty nazw handlowych preparatów i odpowiadających im innowacyjnych rozwiązań technologicznych: PRODUKT A – Arantal®, PRODUKT B – Meriva®, PRODUKT C – NovaSol®, PRODUKT D – Biocurcumax™, PRODUKT E – Cavacurmin®, PRODUKT F – Theracurmin™.

Wpływ zastosowanej technologii wytwarzania postaci farmaceutycznej na dostępność biologiczną kurkuminy

Każdy preparat farmaceutyczny niezależnie od statusu prawnego: produkt leczniczy, suplement diety czy wyrób

medyczny, zawiera w swoim składzie jedną lub kilka substancji aktywnych oraz substancje pomocnicze. Do tego dochodzą również kwestie specyfiki technologii wytwarzania, czyli zastosowania technik i metod łączenia poszczególnych substancji w stabilną chemicznie, fizycznie i biofarmaceutycznie całość preparatu o określonym terminie ważności bądź przydatności do spożycia. Technologia produktu, właściwości fizyczne substancji czynnych i pomocniczych oraz rodzaj formułacji wpływają na wchłanianie i przyswajalność składników aktywnych oraz determinują działanie ogólne lub miejscowe, fizyczne lub farmakologiczne danego preparatu.

W literaturze znajdziemy szereg doniesień na temat dostępności biologicznej kurkuminy w zależności od rodzaju formułacji. Badania takie najczęściej przeprowadza się, oznaczając poziom kurkuminy w osoczu, aby ocenić efektywność stosowanej metody bądź formułacji.

W przypadku PRODUKTU A badanie przeprowadzono na zdrowych osobach (kobietach i mężczyznach) w wieku od 19 do 54 lat. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy. Jedna przyjmowała 1 kapsułkę zawierającą 42 mg kurkuminy, natomiast druga grupa otrzymywała odpowiednio 2 kapsułki, czyli 84 mg kurkuminy łącznie. Każdy z uczestników badania został poddany badaniom krwi, aby sprawdzić stężenie kurkuminy w osoczu oraz w celu kontroli jego zmiany wraz z upływem czasu. Badanie krwi zostało przeprowadzone 10-krotnie w ciągu 12 godz., w jednakowych odstępach czasu u każdego uczestnika. Poza stężeniem kurkuminy w osoczu krwi wyznaczono również takie parametry, jak: T_{lag} , T_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-t} i AUC_{0-inf} (tab. 1), gdzie T_{lag} oznacza czas, po którym od momentu podania preparatu pojawia się pierwsze oznaczalne stężenie kurkuminy w osoczu krwi. Kurkumina w osoczu krwi była oznaczana pod postacią glukuronidów oraz siarczanów, czyli form rozpuszczalnych w wodzie. Stężenie oszacowano po enzymatycznej hydrolizie próbek oraz wyrażono w ng/ml poprzez interpolację z krzywą kalibracyjną. Średnia wartość C_{max} wyniosła 195,742 ng/ml w przypadku grupy osób, którym podawano jedną kapsułkę. Z kolei w grupie przyjmującej dwie kapsułki średnia wartość C_{max} to 333,033 ng/ml. Wśród osób, którym podawano jedną kapsułkę preparatu z kurkuminą, najniższa osiągnięta wartość C_{max} wyniosła 29,7 ng/ml, natomiast najwyższa wartość C_{max} osiągnęła 480,9 ng/ml na osobnika i dawkę. W przypadku grupy przyjmującej dwie kapsułki zawierające w swoim składzie kurkuminę, najniższa osiągnięta wartość C_{max} to 45,5 ng/ml, a najwyższa odpowiednio 847,8 ng/ml na osobnika i dawkę. Najwcześniej, bo już po upływie 0,5 godz., u części osób z badanej grupy kurkumina osiągnęła oznaczalny poziom stężenia w osoczu krwi. Natomiast po upływie 12 godz. od momentu podania preparatu

Tabela 1. Średnie wartości parametrów biofarmaceutycznych charakteryzujących kurkuminę w technologii micelarniej solubilizacji w PREPARACIE A

Dawka	C_{max} [ng/ml]	T_{lag} [godz.]	T_{max} [godz.]	$t_{1/2}$ [godz.]	$AUC_{(0-t)}$ [ng*godz./ml]	$AUC_{(0-inf)}$ [ng*godz./ml]
1 kapsułka	195,742	3,167	5,000	2,697	724,603	888,974
2 kapsułki	333,033	2,792	5,042	3,148	1330,797	1938,345

Tabela 2. Zestawienie parametrów biofarmaceutycznych charakteryzujących różne preparaty zawierające w składzie kurkuminę (7, 11, 14–18)

Preparat	Technologia wytwarzania	Dawka	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [godz.]	AUC _{0-t} [ng/(ml·godz.)]
PRODUKT A	Micelizacja	42 mg kurkuminy	195,742	5,000	724,603
		84 mg kurkuminy	333,033	5,042	1330,797
PRODUKT B	Kompleksy fitosomowe	165 mg kurkuminy	24,2	4,2	272,6
		297 mg kurkuminy	50,3	3,8	538,0
PRODUKT C	Micelizacja	410 mg kurkuminy	1189,1	1,1	4474,7
PRODUKT D	Formulacja kurkuminy z olejkami eterycznymi kłącza kurkumy	2000 mg kurkuminoidów	456,9 [µg/g]	3,44	3201,3 [µg/(g·godz.)]
PRODUKT E	γ-cyklodekstryny	376 mg kurkuminoidów	73,2	1	327,7
PRODUKT F	Dyspersja z wykorzystaniem koloidalnych nanocząstek	30 mg kurkuminy	29,5	1	113

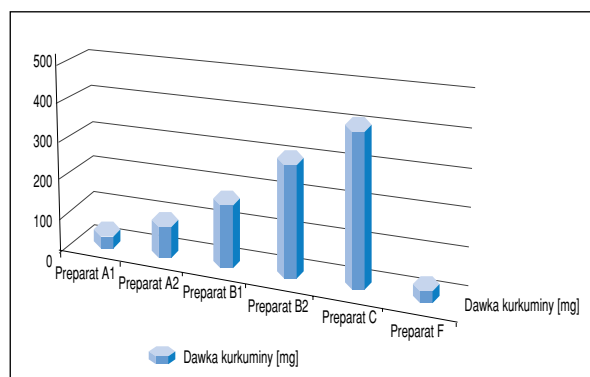
u zdecydowanej większości badanych stężenie kurkuminy w osoczu nadal było na oznaczalnym poziomie. Średnia wartość T_{max} wyniosła ok. 5 godz., zarówno w przypadku grupy przyjmującej jedną (T_{max} = 5,000 godz.), jak i dwie (T_{max} = 5,042 godz.) kapsułki. Okres półtrwania t_{1/2} mieścił się w zakresie 1,73–4,66 godz. Średnia wartość t_{1/2} w grupie osób, którym podawano jedną kapsułkę, wyniosła 2,697 godz., w przypadku uczestników przyjmujących dwie kapsułki średnia wartość t_{1/2} to 3,148 godz. W czasie badania nie zaobserwowano ani nie zgłoszono żadnych skutków ubocznych.

W preparacie wykorzystującym technologię tworzenia kompleksów fitosomowych: kurkumina-fosfatydylocholina z lecytyną sojową oraz celulozą mikrokrystaliczną (PRODUKT B), uczestnikom badania podawano dwie dawki, niższą (5 kapsulek) i wyższą (9 kapsulek), co odpowiadało 209 mg łącznej ilości kurkuminoidów (w tym kurkumina stanowiła 165 mg) oraz 376 mg kurkuminoidów (w tym 297 mg kurkuminy). C_{max} uzyskane w obu wariantach dawki było niższe niż stężenia maksymalne otrzymane w przypadku PRODUKTU A, przy założeniu że podczas badań przeprowadzanych z jego udziałem dawki kurkuminy podawane uczestnikom badania były niższe niż miało to miejsce w przypadku kapsulek zawierających fitosomy kurkuminy (14). Wartość AUC, czyli pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu, charakteryzująca PRODUKT A była wyższa niż w przypadku PRODUKTU B (tab. 2).

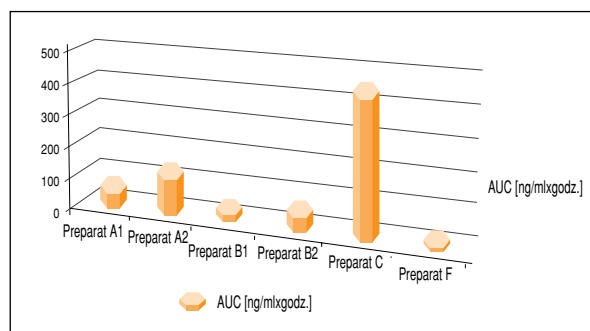
W formulacji PRODUKTU C wykorzystano, podobnie jak w przypadku PRODUKTU A, proces micelarniej solubilizacji kurkuminy (7). Uzyskane średnie wartości parametrów C_{max} oraz AUC_{0-t} w porównaniu z C_{max} i AUC_{0-t} PRODUKTU A są wyższe, jednak należałoby wziąć pod uwagę też dawkę kurkuminy podaną pacjentowi. W przypadku kurkumy micelizowanej zastosowano 410 mg kurkuminy, natomiast 1 kapsułka PRODUKTU A zawiera jej 42 mg, co stanowi ok. 10-krotnie mniejszą dawkę (15).

Formuła PRODUKTU D wykorzystuje kurkumę pod postacią proszku oraz jej olejki eteryczne. Uzyskane wyniki

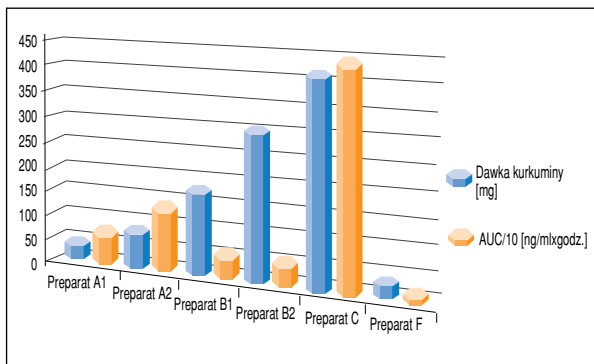
wskazują na ok. 6,93 razy większą względną biodostępność niż ma to miejsce w sytuacji kontrolnych kapsulek z kurkumina (16). Purpura i wsp. przeprowadzili również badania mające na celu porównanie formułacji poprawiających biodostępność kurkuminy, a mianowicie fitosomów kurkuminy, połączeń kurkuminy z jej olejkami eterycznymi pozyskiwanymi z kłącza oraz połączeń z γ-cyklodekstrynami (11). Uzyskane wyniki sugerują, że formuła opierająca się na wy-



Rycina 1. Porównanie wielkości dawek kurkuminy w preparatach



Rycina 2. Porównanie AUC – wielkości pola powierzchni pod krzywą stężenie–czas



Rycina 3. Zestawienie porównawcze wyjściowych dawek kurkuminy w preparatach wobec uzyskiwanego później poziomu pola powierzchni pod krzywą AUC w badaniach dostępności biologicznej (wartości AUC przedstawiono jako AUC podzielone przez 10 z uwagi na lepszą czytelność ryciny)

korzystaniu γ -cyklodekstryny znacząco poprawia wchłanianie kurkuminoidów i osiąga wyższą wartość stężenia maksymalnego kurkuminy ($C_{max} = 73,2$ ng/ml) niż ma to miejsce w przypadku formulacji wykorzystującej fitosomy kurkuminy oraz olejki eteryczne (11). Z kolei wartości AUC_{0-t} charakteryzujące PRODUKT A oraz PRODUKT D z uwagi na odmiennie jednostki trudno jest porównać.

PRODUKT E jest preparatem opartym na technologii kurkuminy oraz γ -cyklodekstryny (11). PRODUKT F wykorzystuje natomiast kurkuminę zdyspergowaną w koloidalnych nanocząstkach (17). Analizując parametry opisujące oba te preparaty oraz zestawiając je z wartościami charakteryzującymi PRODUKT A, można przypuszczać, że to PRODUKT A jest produktem o dużym potencjale. Uzyskana średnia wartość stężenia maksymalnego kurkuminy w osoczu krwi jest bowiem wyższa w przypadku PRODUKTU A (1 kapsułka 195,742 ng/ml; 2 kapsułki 333,033 g/ml) niż ma to miejsce w przypadku preparatów wykorzystujących γ -cyklodekstrynę (73,2 ng/ml) czy dyspersję z udziałem koloidalnych nanocząsteczek (29,5 ng/ml), mimo zastosowania odmiennych dawek kurkuminy. Również wartości AUC_{0-t} charakteryzujące PRODUKT A są wyższe niż w przypadku dwóch innych preparatów (PRODUKT E, PRODUKT F) – tabela 2, ryciny 1–3.

Wnioski

Zastosowane w formulacjach omawianych produktów rozwiązania technologiczne mają bardzo duże znaczenie dla efektywnej dostępności biologicznej trudno rozpuszczalnej w wodzie kurkuminy. Zaprezentowane w tabeli 2 dane literaturowe będące reasumpcją parametrów biofarmaceutycznych i powiązane z różnym podejściem koncepcji technologicznych świadczą o różnorodności prezentowanych preparatów z kurkuminą. Technologie wytwarzania odnoszące się do różnych metod mających na celu osiągnięcie poprawy dostępności kurkuminy po jej podaniu doustnym sugerują, że PRODUKT A jest preparatem bardzo obiecującym i wykazuje duży potencjał. Przedstawione rezultaty badań biofarmaceutycznych pozwalają przypuszczać, że stężenie kurkuminy w osoczu krwi, mimo zastosowania niższych dawek wyjściowych kurkuminy, jest wyższe niż w przypadku kilku innych preparatów wykorzystujących różne technologie i formulacje mające na celu poprawę jej

biodostępności. Może to skutkować osiągnięciem bardziej efektywnych rezultatów przy stosowaniu niższych dawek oraz ewentualną możliwością zmiany dawkowania na sposób bardziej wygodny (mniejsza liczba kapsułek do podania doustnego bądź rzadsze przyjmowanie preparatu).

Nadesłano: 3.03.2020 r.

Przyjęto do druku: 5.03.2020 r.

Adres do korespondencji:

dr Michał Kołodziejczyk

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej UM

90-151 Łódź, ul Muszyńskiego 1; tel.: 42 677 92 40

e-mail: michal.kolodziejczyk@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo:

- Gazala P., Duraiswamy B., Ansari F.: Hexane Extract of Rhizomes of Curcuma Longa, Zingiber Officinale and Curcumine Life Span Extension in Caenorhabditis Elegans By Reducing Fat in Intestine. *Med Phenix* 2018, 3(1): 21–28.
- Čalkić L.: Phytotherapy and Liver Disease. w: *Liver Cirrhosis and Current Challenges 2019*, IntechOpen.
- Nazari-Vanani R., Sattarahmady N., Heli H.: Nanotechnological approaches for enhancing the oral bioavailability of curcumin. *J Biol Today's World* 2017, 6(7), 129–132.
- da Silva A.C., de Freitas Santos P.D., do Prado Silva J.T. i wsp.: Impact of curcumin nanoformulation on its antimicrobial activity. *Trends in Food Science & Technology* 2018, 72: 74–82.
- Liu W., Zhai Y., Heng X. i wsp.: Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *J Drug Target* 2016, 24(8): 694–702.
- Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B.: Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007, 4(6): 807–818.
- Jamwal R.: Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *J Integr Med* 2018 Nov, 16(6): 367–374.
- Assessment report on Curcuma longa L., rhizoma. *European Medicines Agency* 2018.
- Pulido-Moran M., Moreno-Fernandez J., Ramirez-Tortosa C., Ramirez-Tortosa M.: Curcumin and health. *Molecules* 2016, 21(3): 264.
- Silva P.R., Rodrigues C.H., Alf P. i wsp.: Curcuma: Vegetable pigment with pharmacological activities and possible therapeutic applicabilities. *Int J Plant Sci Hor* 2019, 1: 63–70.
- Purpura M., Lowery R.P., Wilson J.M. i wsp.: Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr* 2018, 57(3): 929–938.
- Improved Oral Bioavailability of Curcumin Incorporated Into Micelles. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01982734*.
- Oral Bioavailability of Curcumin From Micronized Powder and Liquid Micelles in Healthy Young Women and Men. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01925287*.
- Cuomo J., Appendino G., Dern A.S. i wsp.: Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod* 2011, 74(4): 664–669.
- Schiborr C., Kocher A., Behnam D. i wsp.: The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res* 2014, 58(3): 516–527.
- Antony B., Merina B., Iyer V.S. i wsp.: A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95® CG (Biocurcuma™), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian J Pharm Sci* 2008, 70(4): 445–449.
- Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K. i wsp.: Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull* 2011, 34(5): 660–665.
- Henrotin Y., Priem F., Mobasheri A.: Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *Springerplus* 2013 Dec, 2(1): 56.